

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ «ВРОЖДЕННАЯ ДИСФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ДЕТЕЙ» С КОММЕНТАРИЯМИ



© И.С. Чугунов¹, И.В. Копылова^{1*}, А.А. Колодкина¹, Н.Ю. Калинин¹, М.В. Воронцова^{1,2}, О.Б. Безлепкина¹, В.А. Петеркова¹, Н.Г. Мокрышева¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии им. академика И.И. Дедова, Москва, Россия

²Медицинский научно-образовательный институт Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова

В клинических рекомендациях по врожденной дисфункции коры надпочечников у детей кратко и структурировано изложены основные сведения по эпидемиологии, этиологии, патогенезу, методам диагностики всех форм заболевания. Представлены схемы заместительной терапии глюкокортикоидными и минералокортикоидными препаратами и протоколы наблюдения за пациентами разных возрастных категорий. Настоящие клинические рекомендации разработаны и одобрены экспертным сообществом детских эндокринологов Российской ассоциации эндокринологов и утверждены советом Министерства здравоохранения РФ. В основу клинических рекомендаций включены систематические обзоры, мета-анализы, оригинальные статьи и научные работы по данной патологии в Российской Федерации и других странах. В статье обновлены комментарии и разъяснения авторов по наиболее важным аспектам диагностики и лечения врожденной дисфункции коры надпочечников в детском возрасте.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная дисфункция коры надпочечников; адреногенитальный синдром; дефицит 21-гидроксилазы; дети; CYP21A2; неонатальный скрининг; клинические рекомендации.

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES "CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN CHILDREN" WITH COMMENTS

© Igor S. Chugunov¹, Irina V. Kopylova^{1*}, Anna A. Kolodkina¹, Nataliya Yu. Kalinchenko¹, Maria V. Vorontsova², Olga B. Bezlepkin¹, Valentina A. Peterkova¹, Natalia G. Mokrysheva¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Medical Research and Educational Institute of Lomonosov Moscow State University

The clinical practice guidelines for congenital adrenal hyperplasia (CAH) in children clearly and systematically present the key information on the epidemiology, etiology, pathogenesis, and diagnostic methods for all forms of the disease. Protocols for glucocorticoid and mineralocorticoid replacement therapy, as well as follow-up regimens for patients in different age groups, are provided. These clinical guidelines were developed and approved by the expert community of pediatric endocrinologists from the Russian Association of Endocrinologists and endorsed by the council of the Russian Federation Ministry of Health. The guidelines are based on systematic reviews, meta-analyses, original articles, and scientific studies on this pathology conducted in the Russian Federation and other countries. This article provides updated author comments and clarifications on the most critical aspects of the diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia in childhood.

KEYWORDS: congenital adrenal hyperplasia; 21-hydroxylase deficiency; children; CYP21A2; neonatal newborn screening; Clinical Practice Guidelines.



Полный текст статьи доступен в электронной версии журнала на сайте www.probl-endojournals.ru.

[The full text of the article is available in the electronic version of the journal on the website www.probl-endojournals.ru]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД — артериальное давление
АГ — артериальная гипертензия
АКТГ — адренокортикотропный гормон
ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников
АГС — адреногенитальный синдром
21-ДОК — 21-дезоксикортизол
ТМС — тандемная масс-спектрометрия
УЗИ — ультразвуковое исследование
ЧСС — частота сердечных сокращений

МК — минералокортикоиды
ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение
11-ДОК — 11-дезоксикортизол
17ОНР — 17-гидроксипрогестерон
ДГЭА — дегидроэпиандростерон
ДГЭАс — дегидроэпиандростерона сульфат
SD — коэффициент стандартного отклонения
ПС — половые стероиды
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Endocrinology Research Centre, 2026

Received: 20.03.2026. Accepted: 26.03.2026.

Проблемы эндокринологии 2026;72(3):86-106

doi: <https://doi.org/10.14341/probl13767>

Problems of Endocrinology. 2026;72(3):86-106



ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная гиперплазия надпочечников) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников

Преждевременное адренархе — изолированное появление лобкового оволосения у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет.

Гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие — появление вторичных половых признаков у девочек до 8 лет и у мальчиков до 9 лет, обусловленное преждевременной активацией гипоталамо-гипофизарной системы.

Определение спектра стероидов методом ТМС — количественное определение основных стероидных гормонов и их метаболитов в сыворотке крови методом тандемной хромато-масс-спектрометрией (LC-MS/MS).

Уровень достоверности доказательств — степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным

Уровень убедительности рекомендаций — степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации

Сложившаяся клиническая практика — (англ. good practice point, GPP) используется для тезисов-рекомендаций, относящихся к сбору жалоб и анамнеза пациента, физикальному осмотру пациента, а также характеризующих организацию медицинской помощи (организацию медицинского процесса) в случае, если отсутствуют доказательства, полученные на основании результатов систематического поиска и отбора клинических исследований.

1. КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ЗАБОЛЕВАНИЮ ИЛИ СОСТОЯНИЮ (ГРУППЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Врожденная дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром, врожденная надпочечниковая гиперплазия) — группа заболеваний с аутосомно-рецессивным типом наследования, в основе которых лежит дефект одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в биосинтезе кортизола в коре надпочечников.

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

В основе всех форм ВДКН лежат патологические варианты замены в генах, отвечающих за синтез ферментов или коферментов стероидогенеза, а также гена STAR, кодирующего белок, который участвует в транспорте холестерина внутрь митохондрий [1–8]. Для всех форм ВДКН доказан аутосомно-рецессивный

тип наследования, т.е. для проявления заболевания необходимо наличие мутаций на обоих аллелях. Также при всех формах заболевания имеется генотип-фенотипическая корреляция, при которой выраженность клинических проявлений напрямую зависит от степени нарушения функции фермента. Таким образом, описаны классические формы заболевания с дебютом клинической картины в ранний неонатальный период, и неклассические стертые формы заболевания, когда клиническая картина развивается в более позднем детском возрасте, в период пубертата или даже у молодых взрослых [5, 9, 10]. При наличии компаунд-гетерозиготных мутаций, клиническую картину определяет менее «тяжелая» мутация.

При всех формах ВДКН отмечается дефицит кортизола, что по механизму отрицательной обратной связи приводит к повышению уровня АКТГ и гиперплазии надпочечников. В результате стимуляции надпочечников происходит избыточное накопление стероидов, предшествующих ферментативному блоку. Клиническая картина каждой формы ВДКН обусловлена дефицитом гормонов, синтез которых невозможен при данном ферментативном блоке, и избытком предшественников.

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Самой частой формой ВДКН, на которую приходится более 90% больных, является дефицит 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 21-гидроксилазы в мире, рассчитанная по данным неонатального скрининга, составляет 1 случай на 14 000 живых новорожденных [11]. В России по данным неонатального скрининга частота классических форм дефицита 21-гидроксилазы составляет 1 случай на 9638 живых новорожденных [12]. Распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы в мире составляет 0,1–0,2%, среди евреев-ашкенази данная форма встречается значительно чаще — 1–2%. Минимальная распространенность неклассической формы дефицита 21-гидроксилазы, рассчитанная на основании определения гетерозиготного носительства двух наиболее частых мутаций в гене CYP21A2 по формуле Харди-Вайнберга на примере Московской области, составила 1 случай на 2206 новорожденных [13].

Второй по распространенности формой ВДКН является дефицит 11β-гидроксилазы. В мире данная форма ВДКН встречается в 10 раз реже, чем классические формы дефицита 21-гидроксилазы. Распространенность дефицита 11β-гидроксилазы в России не изучена. Остальные формы ВДКН встречаются значительно реже. Для некоторых редких форм ВДКН характерна высокая частота встречаемости в отдельных популяциях, что объясняется как частотой близкородственных браков, так и эффектом основателя. Так описана высокая распространенность дефицита 3β-гидроксистероиддегидрогеназы, которая составляет 1 случай на 22 679 живых новорожденных в Республике Осетия [14].

Учитывая подавляющее преобладание дефицита 21-гидроксилазы среди всех форм ВДКН, основная часть клинических рекомендаций относится к диагностике и лечению именно этой формы.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

- E25 Аденогенитальные расстройства
- E25.0 Врожденные аденогенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов
- E25.8 Другие аденогенитальные нарушения
- E25.9 Аденогенитальное нарушение неуточненное

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

На сегодняшний день известно 7 форм врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН):

- Липоидная гиперплазия коры надпочечников (мутация гена, кодирующего белок StAR);
- Дефицит 20,22-десмолазы (11 α -гидроксилазы);
- Дефицит 17 α -гидроксилазы/17,20-лиазы;
- Дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы;
- Дефицит 21-гидроксилазы;
- Дефицит 11 β -гидроксилазы;
- Дефицит оксидоредуктазы.

Внутри каждой формы выделяют классические и неклассические варианты, в зависимости от тяжести и сроков клинических проявлений. Деление на классическую и неклассическую форму обусловлено разной степенью снижения активности фермента, что определяется конкретной мутацией.

При дефиците 21-гидроксилазы выделяют 3 клинические формы: две классические — сольтеряющую, вирильную и неклассическую форму заболевания. При нулевой активности фермента определяется тотальный дефицит глюко- и минералокортикоидов, что приводит к сольтеряющему состоянию в период новорожденности и различной степени выраженности вирилизации наружных гениталий у девочек. При остаточной активности фермента от 1 до 5% развивается вирильная форма заболевания без нарушения минералокортикоидной функции, но приводящая к внутриутробной вирилизации плода. При активности фермента более 5% вирилизация проявляется только после рождения в виде преждевременного адrenaрхе в 4–5 лет, ускорения роста и костного возраста [12, 15, 16].

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Характерный для всех форм ВДКН дефицит кортизола проявляется склонностью к гипогликемическому синдрому, особенно выраженной у грудных детей и в стрессовых ситуациях. Специфическим симптомом дефицита кортизола является гиперпигментация кожи вследствие высокого уровня проопиомеланокортина и его производных.

В зависимости от уровня ферментативного блока все формы ВДКН можно разделить на 2 группы: при дефиците фермента на начальных этапах стероидогенеза (дефицит 11 α -гидроксилазы, дефект STAR-протеина, дефицит 17 α -гидроксилазы) имеется блок на пути синтеза андрогенов как в надпочечниках, так и в гонадах, что приводит к недостаточной маскулинизации наружных половых органов у плодов с кариотипом 46XY; при дефиците ферментов на более поздних этапах стероидогенеза, протекающих только в надпочечниках (дефицит 21-гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы), происходит

накопление надпочечниковых андрогенов, что приводит к внутриутробной вирилизации плодов с кариотипом 46XX. При дефиците 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы при рождении отмечается неправильное строение наружных половых органов как при кариотипе 46XX, так и при кариотипе 46XY, поскольку имеется блок на пути синтеза тестостерона, что приводит к недостаточной маскулинизации у мальчиков, но накапливается в избытке слабые андрогены (ДГЭА), что вызывает небольшую вирилизацию у девочек. Также, неправильное строение наружных гениталий как у мальчиков, так и у девочек может наблюдаться при дефиците оксидоредуктазы.

В постнатальном периоде формы, сопровождающиеся избытком надпочечниковых андрогенов, проявляются ускорением роста, ускорением костного возраста и преждевременным адrenaрхе. Наоборот, при формах ВДКН с нарушением синтеза половых стероидов, в подростковом возрасте развивается гипергонадотропный гипогонадизм как у мальчиков, так и у девочек.

В отношении нарушения минералокортикоидной функции надпочечников все формы ВДКН также можно разделить на 2 группы: протекающие с дефицитом минералокортикоидов (дефицит 11 α -гидроксилазы, дефект STAR-протеина, дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, дефицит 21-гидроксилазы, дефицит оксидоредуктазы), протекающие с избытком минералокортикоидов (дефицит 11 β -гидроксилазы, дефицит 17 α -гидроксилазы). Клиническими проявлениями дефицита минералокортикоидов являются признаки синдрома потери соли: тошнота, неукротимая рвота, снижение АД, потеря веса, жидкий стул и обезвоженность организма. Для дефицита минералокортикоидов характерны электролитные изменения в виде гиперкалиемии и гипонатриемии, гормональным маркером является повышение уровня ренина в крови. Избыток минералокортикоидов ведет к формированию стойкой артериальной гипертензии, сопровождающейся выраженной гипокалиемией с характерными симптомами мышечной слабости, полиурии и полидипсии, гормональным маркером является сниженный уровень ренина плазмы. Клиническая картина всех форм ВДКН представлена в таблице 1.

2. ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ (ГРУППЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ ИЛИ СОСТОЯНИЙ), МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ

Для различных форм ВДКН характерно разнообразие клинических проявлений. Симптомы заболевания определяются дефицитом одних и избытком других классов стероидов, обусловленных конкретным ферментативным блоком. Основной лабораторный метод диагностики всех форм ВДКН — это определение различных кортикостероидов в сыворотке крови. При классических вариантах заболевания стероидные соединения, предшествующие ферментативному блоку, повышены в десятки раз, что не вызывает затруднений в постановке диагноза. Следует помнить, что все стероидные соединения имеют схожую химическую структуру, что обуславливает значительный перекрест между ними при определении их концентрации иммуноферментным или радиоиммунологическим методом. В настоящее время

максимальной информативностью обладает метод мультистероидного анализа с предшествующим разделением всех стероидов с помощью хроматографии или масс-спектрометрии. При использовании данного метода можно не только определить точную концентрацию стероидных соединений, но и оценить соотношение предшественников и продуктов различных ферментов. В таблице 1 представлены клинические особенности и гормональные маркеры каждой из форм ВДКН.

2.1 Жалобы и анамнез

При классических формах заболевания дебют клинической картины, как правило, происходит в неонатальный период в виде неправильного строения наружных гениталий и сольтерющего синдрома. Исключение составляют гипертонические формы ВДКН, при которых повышение артериального давления, как правило, начинается в раннем детстве.

При неклассических (стертых) формах ВДКН клинические проявления могут дебютировать как в периоде детства, так и в пубертатном возрасте, а иногда диагноз устанавливается уже во взрослом состоянии.

• **Рекомендуется** всем детям с неправильным строением наружных половых органов или с несоответстви-

ем наружных половых органов кариотипу исключать врожденную дисфункцию коры надпочечников [17–19].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5).

• **Рекомендуется** всем детям с неправильным строением наружных половых органов уточнять результаты неонатального скрининга с целью исключения ВДКН [17, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** всем детям с признаками преждевременного адренархе (половое оволосение, возникшее до 8 лет у девочек или до 9 лет у мальчиков) проводить диагностику для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

• **Рекомендуется** всем девочкам с признаками гиперандрогении (гирсутизм, упорная угревая сыпь, увеличение клитора) проводить диагностику для исключения врожденной дисфункции коры надпочечников [21, 22].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Таблица 1. Клинико-гормональные характеристики различных форм ВДКН.

Форма ВДКН	ген	МК	ПС	Клиническая картина			Гормональный маркер
				Синдром потери соли/АГ	46XY Строение гениталий/половое развитие	46XX Строение гениталий/половое развитие	
Дефект StAR протеина (липоидная гиперплазия надпочечников)	STAR 8p11.2	↓	↓	Синдром потери соли	Женское/гипогонадизм	женское / гипогонадизм	нет
Дефицит 11α-гидроксилазы (дефицит 20,22-десмолазы)	CYP11A1 15q23-q24	↓	↓	Синдром потери соли	Женское/гипогонадизм	женское / гипогонадизм	нет
Дефект 17 α-гидроксилазы/17,20-лиазы	CYP17 10q24.3	↑	↓	АГ	Промежуточное, ближе к женскому/гипогонадизм	женское/гипогонадизм	Дезоксикортикостерон, кортикостерон
Дефект 3β-гидроксистероиддегидрогеназы	HSD3B2 1p13.1	↓	↓	Синдром потери соли	Промежуточное с андрогенизацией в пубертате	Промежуточное ближе к женскому	A5-стероиды: прегненолон, 17ОН-прегненолон, ДГЭА
Дефицит 21-гидроксилазы	CYP21A2 6p21.3	↓ или норма	↑	Синдром потери соли/N	мужское	промежуточное	17ОНР
Дефицит 11β-гидроксилазы	CYP11B1 8q21	↑	↑	АГ	мужское	промежуточное	11-ДОК, 11-дезоксикортикостерон
Дефицит оксидоредуктазы	POR 7q11.2	↓ или норма	↓	нет	промежуточное	промежуточное	17ОНР, прогестерон, 17ОН-прегненолон

2.2 Физикальное обследование

Физикальное обследование новорожденных в первую очередь подразумевает оценку строения наружных гениталий по шкале Прадера и выявление признаков сольтеряющего синдрома: обезвоживание, снижение веса, срыгивания, упорная рвота.

Осмотр детей должен включать в себя оценку общего состояния, полового статуса и анализ антропометрических данных (измерение роста и массы тела с оценкой стандартных отклонений от популяционных норм).

• **Рекомендуется** всем новорожденным с неправильным строением наружных половых органов проводить оценку строения гениталий по шкале Прадера с целью оценки степени вирилизации половых органов [4, 16, 23].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: шкала Прадера представлена в приложении (Рисунок 3).

• **Рекомендуется** всем новорожденным с неправильным строением наружных половых органов проводить оценку общего состояния, цвета кожных покровов, состояния тургора тканей, уровня артериального давления и динамику веса для своевременного выявления признаков сольтеряющего синдрома [4, 10, 23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: клинические проявления синдрома потери соли в виде срыгиваний, потери веса, жидкого стула, снижения артериального давления и признаков экзикоза возникают чаще на 10–20 день жизни, но могут наблюдаться и значительно раньше. Электролитные изменения в виде гиперкалиемии и гипонатриемии выявляются еще на доклинической стадии и могут фиксироваться в первые дни жизни.

Комментарии авторов: умеренные электролитные нарушения могут отмечаться у новорожденных с классическими формами врожденной дисфункцией коры надпочечников с первых дней жизни. Выраженная гипонатриемия (натрий <130 ммоль/л) и гиперкалиемия (калий >6 ммоль/л) обычно наблюдаются на второй неделе жизни [25].

• **Рекомендуется** всем детям с признаками преждевременного адrenaрхе (половое оволосение, возникшее до 8 лет у девочек или до 9 лет у мальчиков) проводить антропометрические исследования (измерение роста и массы тела) с оценкой стандартных отклонений от популяционных норм с целью раннего выявления клинических признаков врожденной дисфункции коры надпочечников [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: одной из отличительных черт врожденной дисфункции коры надпочечников от идиопатического преждевременного адrenaрхе является ускорение роста более 2 SD и опережение костного возраста более чем на 2 года от паспортного.

• **Рекомендуется** всем детям с признаками преждевременного адrenaрхе (половое оволосение, возникшее до 8 лет у девочек и 9 лет у мальчиков) проводить оценку по шкале Таннер с целью определения стадии полового развития [15].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: диссоциация между стадией полового развития и допубертатным размером яичек может свидетельствовать в пользу избытка андрогенов надпочечникового генеза.

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.3.1. Диагностика дефицита 21-гидроксилазы в рамках неонатального скрининга

• **Рекомендуется** всем новорожденным проведение тотального неонатального скрининга с определением 17-гидроксипрогестерона специальными наборами, стандартизированными для неонатального скрининга, для исключения дефицита 21-гидроксилазы [11, 26–29].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: в России неонатальный скрининг проводится с середины 2006 г., что привело более чем к двукратному увеличению выявляемости данного заболевания. Первоначально процедура скрининга предусматривала забор крови у доношенных новорожденных на 4-е сутки жизни, у недоношенных — на 7–10-е сутки, с последующим определением уровня 17-ОНП с использованием специализированных тест-систем. В 2023 г. были внесены изменения в программу: для неонатального и расширенного неонатального скрининга на врожденные и (или) наследственные заболевания образцы крови из пятки новорожденного берут через 3 часа после кормления в возрасте 24–48 часов у доношенных и на 7-е сутки (144–168 часов) жизни у недоношенных детей.

Пороговые значения зависят от массы тела при рождении и устанавливаются отдельно для каждой лаборатории [11]. При положительном результате первичного скрининга информация направляется в поликлинику по месту жительства ребенка, после чего проводится повторный забор крови для ретестирования.

По данным литературы, у недоношенных новорожденных более информативной считается грация диагностических уровней 17-ОНП с учетом гестационного возраста, а не массы тела при рождении [30].

• **Рекомендуется** пациентам с положительными результатами первого этапа неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников на втором этапе (ретестирование) выполнять определение уровня 17-ОНП (B03.032.001). При наличии технической возможности предпочтительно использовать комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии с последующим расчётом соотношения стероидов (сумма 17-ОНП и 21-дезоксикортизола)/кортизол. Такой подход позволяет повысить специфичность верификации диагноза и снизить число ложноположительных результатов первичного скрининга [31–35].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: положительная предсказательная ценность первого этапа неонатального скрининга составляет от 1 до 5%, т. е. среди всех положительных результатов только от 1 до 5 детей из 100 положительных образцов действительно имеют ВДКН, в остальных случаях это ложноположительные результаты. Учитывая большие экономические и эмоциональные затраты,

в связи с большим количеством ложноположительных случаев было предложено проводить повторное тестирование с использованием тандемной масс-спектрометрии (ТМС). По данным немецких авторов, использование ТМС и определение расчетного показателя (сумма уровней 17ОН-прогестерона и 21-дезоксикортизола, деленная на уровень кортизола) повышает положительную предсказательную ценность до 100% [36]. У детей без дефицита 21-гидроксилазы данное соотношение $<0,07$, напротив, у детей с дефицитом 21-гидроксилазы $>0,53$. Помимо выявления дефицита 21-гидроксилазы, ТМС позволяет диагностировать и редкие формы ВДКН [37].

• **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского эндокринолога всем новорожденным с положительным результатом ретестирования по данным неонатального скрининга и детям с неправильным строением наружных половых органов и положительным результатам первого этапа скрининга для решения вопроса о назначении терапии [20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: учитывая возможность ложноположительных результатов неонатального скрининга, а также тот факт, что неонатальный скрининг позволяет выявить небольшой процент детей с неклассической формой дефицита 21-гидроксилазы, которым не требуется назначение лечения, всем детям с положительным результатом неонатального скрининга необходим осмотр врача-детского эндокринолога. Неправильное строение наружных половых органов в сочетании с положительным результатом скрининга однозначно позволяет установить диагноз у девочек и назначить терапию. В то же время всем мальчикам и девочкам с правильным строением наружных гениталий может потребоваться дополнительное обследование.

• **Рекомендуется** исследование электролитов крови (исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови) всем детям с положительным результатом неонатального скрининга для возможного выявления сольтеряющей формы заболевания [31, 38–41].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: выявление гипонатриемии в сочетании с гиперкалиемией позволяет заподозрить сольтеряющую форму дефицита 21-гидроксилазы. Необходимо отметить, что одной из целей неонатального скрининга является диагностика заболевания до развития клинической картины сольтеряющего синдрома, которая как правило дебютирует на 2–3 неделях жизни. К моменту получения результатов скрининга (10–14 сутки жизни ребенка) даже при отсутствии клинической картины синдрома потери соли у пациента уже имеются электролитные нарушения.

Комментарии авторов: несмотря на то, что дефект биосинтеза альдостерона клинически проявляется только при сольтеряющей форме, субклинический дефицит альдостерона присутствует при всех формах дефицита 21-гидроксилазы. Умеренные электролитные нарушения могут наблюдаться в раннем неонатальном периоде и у детей с виральной формой ВДКН [42].

• **Рекомендуется** проведение молекулярно-генетических исследований для уточнения формы заболевания и генетического консультирования семьи при необходимости [12, 43–45].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: при пограничных значениях 17ОНР («серая зона») в рамках неонатального скрининга и при последующем гормональном обследовании по данным зарубежной литературы рекомендуется проводить стимулирующий тест с препаратами из АТХ-группы АКГГ (H01AA), что является «золотым стандартом» диагностики ВДКН. При сомнительных результатах пробы или невозможности ее проведения рекомендовано молекулярно-генетическое исследование гена CYP21A2.

Дефект 21-гидроксилазы обусловлен многочисленными мутациями гена CYP21A2, кодирующего данный фермент. Ген расположен на коротком плече 6-й хромосомы рядом с главным комплексом гистосовместимости (HLA). В непосредственной близости с геном CYP21A2 расположен псевдоген CYP21P. Эти гены высокогомологичны, однако, участвует в транскрипции 21-гидроксилазы только CYP21A2, имеющий в своей структуре 10 транскрибируемых экзонов и 9 интронов, а CYP21P является псевдогеном, т.к. содержит ряд мутаций, из-за которых кодируемый им белок полностью лишен активности. Тандемная организация высокогомологичных генов создает предпосылки к частым рекомбинациям между ними в виде замещения большого фрагмента гена CYP21A2 аналогичным фрагментом псевдогена или переноса маленьких фрагментов псевдогена в активный ген (генная конверсия). Подобные мутации могут приводить к полной или частичной потере ферментативной активности 21-гидроксилазы. В настоящее время описаны более трехсот мутаций CYP21A2, приводящих к дефекту 21-гидроксилазы, но 85% всех случаев приходится на 12 частых мутаций, перешедших из псевдогена. Имеется генотип-фенотипическая корреляция между видом мутации и клиническим вариантом течения заболевания [3].

На первом этапе молекулярно-генетической диагностики рекомендуется проводить поиск частых мутаций в гене CYP21A2. Выявление гомозиготной мутации или двух гетерозиготных мутаций позволяет поставить диагноз. При обнаружении одной гетерозиготной мутации или при отсутствии частых мутаций проводится полное секвенирование гена CYP21A2 [3].

2.3.2. Диагностика дефицита 21-гидроксилазы вне процедуры неонатального скрининга

• **Рекомендуется** для детей, не прошедших процедуру неонатального скрининга, для подтверждения/исключения дефицита 21-гидроксилазы исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови в утреннее время в следующих случаях:

1. При неправильном строении наружных половых органов и отсутствии пальпируемых гонад или кариотипе 46XX;
2. При клинической картине синдрома потери соли (срыгивание, неукротимая рвота, потеря веса, развитие экзикоза, снижение АД);

3. При появлении полового оволосения у детей до 8 лет;
4. У девочек с симптомами гиперандрогении [4, 5, 10, 15, 16, 23, 31, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: основным критерием гормональной диагностики недостаточности 21-гидроксилазы является повышение уровня 17-ОНР в сыворотке крови. Содержание 17-ОНР при классических формах заболевания более чем в 10 раз превышает нормативные для возраста ребенка показатели.

Комментарии авторов: при неклассической форме ВДКН обычно отмечается умеренное повышение 17-ОНР. При базальных показателях 17ОНР более 30 нмоль/л (10 нг/мл), диагноз ВДКН считается подтвержденным [20].

- При подозрении на врожденную дисфункцию коры надпочечников целесообразно комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии [47].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: следует помнить, что все стероидные соединения имеют схожую химическую структуру, что обуславливает значительный перекрест между ними при определении их концентрации. В настоящее время максимальной информативностью обладает метод мультистероидного анализа с предшествующим разделением всех стероидов с помощью хроматографии или масс-спектрометрии. При использовании данного метода можно не только определить точную концентрацию стероидных соединений, но и оценить соотношение предшественников и продуктов различных ферментов. Выявление в пробе крови повышенного уровня 21-дезоксикортизола является специфическим маркером дефицита 21-гидроксилазы.

- **Рекомендуется** детям с преждевременным adrenархе в сомнительных случаях проведение молекулярно-генетического исследования гена CYP21A2 для подтверждения/исключения дефицита 21-гидроксилазы [1, 5, 10, 21, 44].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: на первом этапе осуществляется поиск частых мутаций в гене CYP21A2. Выявление гомозиготной мутации или двух гетерозиготных мутаций позволяет поставить диагноз. При обнаружении одной гетерозиготной мутации или при отсутствии частых мутаций проводится полное секвенирование гена CYP21A2.

- **Рекомендуется** детям с преждевременным adrenархе и быстро прогрессирующей вирилизацией для дифференциальной диагностики врожденной дисфункции коры надпочечников и гормонально активных образований надпочечников проведение пробы с дексаметазоном** [31].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: при врожденной дисфункции коры надпочечников высокие дозы дексаметазона** приводят к значимому снижению уровня андрогенов, тогда как при андрогенпродуцирующей опухоли уровень андрогенов не меняется на фоне введения дексаметазона**. Прото-

кол проведения пробы идентичен малой дексаметазоновой пробе, используемой при диагностике гиперкортицизма: до пробы берется анализ крови для определения андрогенов (исследование уровня 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона сульфата, общего тестостерона в крови) и кортизола, затем в течение 2 суток принимается дексаметазон** в дозе по 0,5 мг х 4 раза в сутки (4 мг на пробу) и на третий день утром берется анализ крови на содержание андрогенов (исследование уровня 17-гидроксипрогестерона, дегидроэпиандростерона сульфата, общего тестостерона в крови) и исследование уровня кортизола крови.

- **Рекомендуется** всем детям старше 3 месяцев с подозрением на дефицит 21-гидроксилазы или с установленным диагнозом дефицита 21-гидроксилазы определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови для подтверждения/исключения дефицита минералокортикоидов [42, 48, 49].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

2.3.3 Диагностика редких форм врожденной дисфункции коры надпочечников

- **Рекомендуется** проводить цитогенетическое исследование (кариотип) у всех новорожденных с неправильным строением наружных гениталий с целью выявления несоответствия строения наружных половых органов кариотипу [19, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: для липоидной гиперплазии коры надпочечников, для дефицита 11 α -гидроксилазы, для дефицита 17 α -гидроксилазы, дефицита 3 β -гидроксистероид-дегидрогеназы и для дефицита оксидоредуктазы характерно неправильное или женское строение наружных гениталий при кариотипе 46 XY, и наоборот для дефицита 11 β -гидроксилазы характерно неправильное строение наружных половых органов при кариотипе 46XX, для дефицита 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и для дефицита оксидоредуктазы при кариотипе 46XX возможна небольшая вирилизация наружных половых органов.

- **Рекомендуется** при наличии возможности проведение комплексного определения концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии у новорожденных при несоответствии строения наружных половых органов кариотипу с целью выявления врожденной дисфункции коры надпочечников [50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: проведение мультистероидного анализа у детей с нарушением формирования пола позволяет диагностировать все классические варианты нарушений стероидогенеза. Для каждой формы ВДКН характерно повышение определенных стероидов, которые указаны в таблице 1.

- **Рекомендуется** исследование электролитов крови (исследование уровня натрия в крови, исследование уровня калия в крови) у новорожденных при несоответствии строения наружных половых органов кариотипу с целью выявления минералокортикоидной недостаточности [23, 24].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: развитие сольтеряющего синдрома у новорожденных может привести к тяжелым последствиям вплоть до летального исхода, поэтому всем новорожденным с неправильным строением половых органов, причиной чего могут быть редкие формы врожденной дисфункции коры надпочечников, необходимо исследовать уровень калия и натрия в крови. Гиперкалиемию в сочетании с гипонатриемией являются признаками дефицита минералокортикоидов и требуют немедленного назначения терапии.

• **Рекомендуется** исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови, исследование уровня общего кортизола в крови, исследование уровня ренина в крови или определение рениновой активности плазмы крови, исследование уровня альдостерона в крови у новорожденных с несоответствием строения наружных половых органов кариотипу для подтверждения/исключения врожденной дисфункции коры надпочечников [19, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: повышение уровня АКТГ у новорожденного с неправильным строением наружных гениталий позволяет диагностировать один из вариантов врожденной дисфункции коры надпочечников. Повышение уровня ренина крови в сочетании с низким уровнем альдостерона отмечаются при формах ВДКН, протекающих с дефицитом минералокортикоидов (липоидная гиперплазия надпочечников, дефицит 11 α -гидроксилазы (дефицит 20,22-десмолазы), дефицит 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы).

• **Рекомендуется** исследование широкого спектра стероидов (исследование уровня андростендиона в крови, исследование уровня общего тестостерона в крови, исследование уровня кортикостерона в крови, исследование уровня 11-дезоксикортикостерона в крови, исследование уровня общего кортизола в крови, исследование уровня альдостерона в крови или комплексное определение концентрации стероидных гормонов методом tandemной масс-спектрометрии) при наличии артериальной гипертензии у девочек с симптомами гиперандрогении или у мальчиков с симптомами ложного преждевременного полового развития для исключения дефицита 11 β -гидроксилазы [2, 50, 51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: наличие низкорениновой артериальной гипертензии в сочетании с симптомами гиперандрогении являются характерными для дефицита 11 β -гидроксилазы, что подтверждается высоким уровнем 11-дезоксикортизола и 11-дезоксикортикостерона в сочетании с высокими надпочечниковыми андрогенами.

• **Рекомендуется** проведение молекулярно-генетической диагностики для подтверждения редких форм врожденной дисфункции коры надпочечников в сомнительных случаях или с целью семейной генетической консультации [51].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)**2.4 Инструментальные диагностические исследования**

• **Рекомендуется** детям с преждевременным адrenaрхе проведение рентгенографии кисти для определения костного возраста [52].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** детям с преждевременным адrenaрхе при выраженных признаках гиперандрогении и быстро прогрессирующей вирилизации с целью дифференциальной диагностики между врожденной дисфункцией коры надпочечников и объемными образованиями надпочечников проведение визуализации надпочечников с помощью ультразвукового исследования надпочечников, компьютерной томографии надпочечников, магнитно-резонансной томографии надпочечников [53–55].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

• **Рекомендуется** девочкам подросткового возраста с симптомами гиперандрогении проведение УЗИ органов малого таза с целью исключения овариального генеза гиперандрогении [56].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: у девочек с нарушениями менструального цикла на фоне аменореи может определяться умеренно повышенный уровень 17-гидроксипрогестерона. Выявление на УЗИ увеличенных яичников (более 12 мл) может являться одним из свидетельств в пользу овариального генеза гиперандрогении.

Комментарии авторов: синдром поликистозных яичников имеет схожую клиническую картину с неклассической формой врожденной дисфункцией коры надпочечников. Наоборот, у пациенток с врожденной дисфункцией коры надпочечников, преимущественно с классическими формами и при неудовлетворительной компенсации заболевания, может формироваться синдром поликистозных яичников. В патогенезе формирования поликистозных яичников при ВДКН участвуют инсулинорезистентность, ожирение и избыточная секреция андрогенов [57].

• **Рекомендуется** проведение УЗИ органов малого таза и паховых каналов у новорожденных с неправильным или женским строением наружных половых органов при кариотипе 46XY для уточнения расположения тестикул [19, 50].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: отсутствие матки у новорожденного с кариотипом 46XY при неправильном или женском типе строения наружных гениталий может наблюдаться при врожденной дисфункции коры надпочечников (при липоидной гиперплазии надпочечников, при дефиците 11 α -гидроксилазы, дефиците 17 α -гидроксилазы, дефиците 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы).

2.5 Иные диагностические исследования

• **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского уролога-андролога и/или врача-акушера-гинеколога для всех детей с неправильным строением наружных половых органов при врожденной

дисфункции коры надпочечников с целью планирования хирургической коррекции [58–61].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3. ЛЕЧЕНИЕ, ВКЛЮЧАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНУЮ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНУЮ ТЕРАПИЮ, ДИЕТОТЕРАПИЮ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

3.1 Консервативное лечение

Основой терапии при всех формах ВДКН является назначение глюкокортикоидов, которые позволяют заместить дефицит кортизола и тем самым подавить избыточную секрецию АКТГ. В результате снижается продукция надпочечниками тех стероидов, которые в избытке синтезируются при данном ферментативном блоке.

- **Рекомендуется** всем детям с установленным диагнозом классической формы врожденной дисфункции коры надпочечников назначение гидрокортизона** в таблетированной форме [20, 62, 63].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

- **Не рекомендуется** у детей в период активного роста использовать глюкокортикоиды (преднизолон**, метилпреднизолон**, дексаметазон** и т.п.) пролонгированного действия [64, 65].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: существуют различные медикаментозные препараты, обладающие глюкокортикоидной активностью: гидрокортизон**, преднизолон**, кортизон, дексаметазон**. Синтетические глюкокортикоиды пролонгированного действия (преднизолон**, дексаметазон**) оказывают негативное влияние на процессы роста. Для детей с открытыми зонами роста, особенно младшего возраста, наиболее оптимальными препаратами следует считать таблетированные формы гидрокортизона**. Первоначальная суточная доза гидрокортизона**, необходимая для подавления избыточной секреции АКТГ у детей первого года жизни, может достигать 20 мг/м². У детей старше года суточная доза гидрокортизона** в среднем должна составлять 10–15 мг/м². Препарат дается три раза в сутки в равных дозах каждые 8 часов.

Комментарии авторов: В течение первых месяцев жизни, когда уровень надпочечниковых андрогенов достигает целевого диапазона, следует снижать дозировку гидрокортизона** до стандартной заместительной (10–15 мг/м²/сут) [65]. Необходимо помнить, что попытки полностью нормализовать уровень 17ОНР чаще приводят к клинической картине передозировки глюкокортикоидами.

В последнее время в зарубежной литературе появились сведения о возможном преимуществе 4-х кратного приема гидрокортизона** у детей с ВДКН [66]. Метаболизм кортизола вариабелен у различных людей, в связи с особенностями распределения и клиренса этого гормона. Авторы исследований отмечают, что 4-кратный прием гидрокортизона** лучше имитирует циркадный ритм кортизола и позволяет избежать его сверхфизиологических концентраций с последующими длительными

ми периодами гипокортизолемии [67]. Работы по сравнению режимов дозирования выполнены на небольших когортах пациентов, и в настоящее время рекомендации по 4-х кратному приему гидрокортизона** не имеют достаточной доказательной базы. Тем не менее, в отдельных случаях возможно увеличение частоты приема препарата [68].

- **Рекомендуется** при невозможности компенсации заболевания на фоне приема гидрокортизона** у детей подросткового возраста с закрытыми или близкими к закрытию зонами роста использование глюкокортикоидов (код АТХ H02AB) (преднизолон** или дексаметазон**) с пролонгируемым действием [64, 69, 70].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: у детей, достигших конечного роста и/или с зонами роста, близкими к закрытию, возможно применение глюкокортикоидов пролонгированного действия, оказывающих более выраженный АКТГ-подавляющий эффект. Суточная доза этих препаратов должна соответствовать эквивалентной дозе гидрокортизона** 10–15 мг/м² в день (преднизолон** 5–7,5 мг/сут в 2 приема, дексаметазон** 0,25–0,5 мг/сут в 1–2 приема). Для максимального подавления секреции АКТГ 1/3 суточной дозы назначается в утренние часы (в 07:00) и 2/3 дозы — перед сном (в 23:00).

- **Рекомендуется** всем детям с сольтеряющей формой ВДКН назначение флудрокортизона**, детям грудного возраста показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли 2.2 ммоль/кг/день [42, 48, 49, 71].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: при сольтеряющей форме ВДКН необходима терапия минералокортикоидом флудрокортизоном**, который назначается в дозе 0,05–0,15 мг/сут в 1–2 приема (в 06:00–07:00 и в 16:00–17:00). У детей грудного возраста потребность в минералокортикоидах выше и может достигать 0,3 мг/сут (суточную дозу рекомендуется разделить на 2–3 приема). У детей без клинических проявлений сольтеряющего синдрома может отмечаться субклинический дефицит минералокортикоидов, критерием которого является повышенный уровень ренина. В таких случаях тоже показано назначение флудрокортизона**. Детям грудного возраста показано дополнительное введение в пищевой рацион поваренной соли в количестве 0,1–0,2 г на кг веса.

Комментарии авторов: для расчета количества поваренной соли и перевода из миллимолей в граммы следует использовать формулу: $G = \text{ммоль} \cdot M(\text{г/моль}) / 1000$, где:

- G — масса в граммах
- ммоль — заданное количество в миллимолях
- M — молярная масса вещества (M поваренной соли (хлорид натрия) = 58,5 г/моль).

Дополнительная дотация поваренной соли может не требоваться при использовании больших доз флудрокортизона**. Значимое повышение ренина плазмы (более 10 нг/мл/час для активности ренина плазмы или более 100 мкМЕ/мл для прямого ренина) у детей старше 3 месяцев без клинических проявлений синдрома потери соли может указывать на субклинический дефицит минералокортикоидов.

3.2 Хирургическое лечение

• **Рекомендуется** всем девочкам с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы и дефицита 11 β -гидроксилазы с вирилизацией наружных гениталий проводить феминизирующую пластику наружных гениталий [52, 58–61, 72, 73].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии авторов: в настоящее время при хирургической коррекции наружных половых органов у девочек с различной степенью вирилизации описаны два основных подхода: одноэтапная и двухэтапная феминизирующая пластика. Одноэтапное вмешательство предполагает одновременное выполнение операции на клиторе с сохранением сосудисто-нервного пучка и интроитопластики. Двухэтапный подход предусматривает выполнение клиторопластики и, при необходимости, рассечения урогенитального синуса в раннем возрасте с последующей интроитопластикой в пубертатном возрасте. Вопросы оптимальных сроков и объема хирургической коррекции, а также отдаленных косметических и функциональных результатов остаются предметом дальнейших исследований.

• **Рекомендуется** всем детям с врожденной дисфункцией коры надпочечников с неправильным строением наружных гениталий проводить хирургическую пластику наружных гениталий в соответствии с выбранным полом воспитания (феминизирующая пластика наружных гениталий для девочек и маскулинизирующая пластика наружных гениталий для мальчиков) [18, 19, 60].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

3.3 Иное лечение

Одним из осложнений длительной декомпенсации тех форм ВДКН, которые протекают с избыточным синтезом надпочечниковых андрогенов (дефицит 21-гидроксилазы и дефицит 11 β -гидроксилазы) является прогрессия костного возраста. При достижении пубертатных показателей костного возраста у детей может развиваться гонадотропинзависимое преждевременное половое развитие. Для подтверждения преждевременной активации гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы проводится проба с аналогами гонадотропинрилизинг гормона. В случае неудовлетворительного ростового прогноза (предполагаемый конечный рост менее 150 см у женщин и менее 160 см у мужчин) возможно назначение аналогов гонадотропинрилизинг гормона (код АТХ L02AE) по стандартной схеме [74]. На фоне блокирования полового развития у детей, как правило, снижается скорость роста. В таких случаях возможно дополнительное применение препаратов гормона роста с целью улучшения ростового прогноза [12, 75].

• **Рекомендуется** назначение дополнительных методов лечения, таких как препараты соматотропного гормона (код АТХ H01AC01), аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (код АТХ L02AE) пациентам с врожденной дисфункцией коры надпочечников по показаниям с целью улучшения ростового прогноза в рамках клинических исследований в специализированных центрах с разрешения комитета по этике [74–77].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 3)

Комментарии: аналоги гонадотропин-рилизинг гормона (код АТХ L02AE) (*трипторелин*** в дозе 3,75 мг в/м 1 раз в 28 дней или 11,25 мг в/м 1 раз в 12 недель, *лейпро-релин*** в дозе 7,5 мг в/м 1 раз в 28 дней или 11,25 мг в/м 1 раз в 12 недель — лечение осуществляется в соответствии с соответствующими клиническими рекомендациями «Преждевременное половое развитие» [78]. Препараты гормона роста (соматропин** в дозе 0,035 мг на кг/сут п/к в вечерние часы ежедневно) также могут быть назначены в случае неудовлетворительного ростового прогноза (предполагаемый конечный рост менее 150 см у женщин и менее 160 см у мужчин).

• **Рекомендуется** назначение антигипертензивных средств пациентам с гипертоническими формами ВДКН (дефицит 17 α -гидроксилазы, дефицит 11 β -гидроксилазы) при недостаточной компенсации артериальной гипертензии на фоне базовой терапии глюкокортикоидами [2, 46].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: при сохраняющейся артериальной гипертензии на фоне терапии глюкокортикоидами при гипертонических формах ВДКН показано назначение дополнительной гипотензивной терапии в случае невозможности эскалации дозы глюкокортикоидов [79, 80]. Предпочтение отдается антагонистам минералокортикоидных рецепторов, как патогенетически обоснованным средствам при минералокортикоидном избытке, при необходимости в комбинации с блокаторами кальциевых каналов и другими препаратами, применяемыми для лечения артериальной гипертензии.

4. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И САНАТОРНО-КУРОРТНОЕ ЛЕЧЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСНОВАННЫХ НА ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПРИРОДНЫХ ЛЕЧЕБНЫХ ФАКТОРОВ

• **Рекомендуется** всем семьям с новорожденными с ВДКН и детям с ВДКН, особенно в пубертатном возрасте, прием (тестирование, консультация) медицинского психолога, знакомого с данным заболеванием с целью оказания психологической поддержки и психотерапии [20, 81–83].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: рождение ребенка с неправильным строением наружных гениталий, т.е. с неопределенностью пола, часто является стрессом для семьи, что требует квалифицированной помощи психолога. Потребность в пожизненной заместительной терапии глюко- и минералокортикоидными препаратами и угроза развития острых состояний в виде кризов острой надпочечниковой недостаточности вызывают беспокойство как самих детей, так и их родителей. Психологическое сопровождение пациентов и членов их семей не только улучшает качество жизни пациентов, но и повышает приверженность к лечению.

В подростковом возрасте у многих пациентов с ВДКН, перенесших пластическую хирургию на наружных гениталиях, возникают вопросы о половой принадлежности и о перспективах половой жизни и фертильности, что подчас требует занятий с психологом для принятия заболевания.

5. ПРОФИЛАКТИКА И ДИСПАНСЕРНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ, МЕДИЦИНСКИЕ ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ

5.1 Профилактика острых состояний

Профилактика при врожденной дисфункции коры надпочечников направлена на предотвращение кризов острой надпочечниковой недостаточности.

• **Рекомендуется** увеличение дозы глюкокортикоидов детям с классическими формами ВДКН при присоединении интеркуррентных заболеваний с температурой тела выше 38°C, при гастроэнтеритах с обезвоживанием, при хирургическом лечении и при серьезных травмах с целью предупреждения криза острой надпочечниковой недостаточности [84, 85].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

• **Не рекомендуется** увеличение дозы глюкокортикоидов у детей с классическими формами ВДКН при хронических психоэмоциональных и физических нагрузках [86].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: дети с классическими формами ВДКН имеют хроническую надпочечниковую недостаточность, следовательно, выброс достаточного количества глюкокортикоидов как реакция на стресс у них невозможен. Это диктует необходимость повышения дозы глюкокортикоидов в таких случаях, как оперативное лечение, лихорадка, обезвоживание или тяжелая травма. При интеркуррентных заболеваниях доза глюкокортикоидов увеличивается в 2–3 раза. При развитии адреналового криза требуется парентеральное введение глюкокортикоидов.

• **Рекомендуется** всем пациентам с подозрением на криз острой надпочечниковой недостаточности незамедлительное парентеральное введение гидрокортизона** в дозе 2 мг/кг (максимально 100 мг) (детям до 28 дней жизни — 4 мг/кг) с последующим продолжением введения гидрокортизона** и парентеральным восполнением жидкости с целью купирования криза и нормализации состояния [87–90].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: произвести парентеральное болюсное введение гидрокортизона** 50–100 мг/м² или из расчета 2–4 мг/кг. Расчет доз также возможен в зависимости от возраста пациента: в/м или в/в болюсно до 2 лет (<15 кг) — 25 мг, с 2 до 6 лет (15–25 кг) — 50 мг, с 6 лет и старше (>25 кг) — 100 мг гидрокортизона**. Далее продолжить введение гидрокортизона** в дозе 50–75–100 мг/м²/сут в зависимости от состояния либо в виде непрерывной инфузии, либо в виде четырех разделенных доз, вводимых каждые 6 часов внутривенно или внутримышечно.

Парентеральное восполнение жидкости:

- при шоке или средней/тяжелой дегидратации ввести в/в 0,9% раствор натрия хлорида** в дозе 10–20 мл/кг
- начать последующую поддерживающую инфузионную терапию: 0,9% раствор натрия хлорида ** или 5% раствор декстрозы**
- при уровне глюкозы крови менее 3,5 ммоль/л — ввести в/в болюсно 10% раствор декстрозы** в дозе 2–5 мл/кг

Каждые 2 часа — исследование уровня калия, натрия, глюкозы в крови, а также измерение артериального давления на периферических артериях, измерение частоты сердечбиения.

При нормализации уровней калия, натрия — переход на в/м введение раствора гидрокортизона** с постепенным снижением дозы (1 мг/кг 1 раз в 6 часов) и последующим переходом на пероральные препараты. Флудрокортизон** назначают после перехода на пероральный прием при дозе гидрокортизона** <50 мг/м²/сут [89, 90].

• **Рекомендуется** пациентам с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников при необходимости проведения хирургических вмешательств под общей анестезией переходить на парентеральные формы гидрокортизона** или введение стрессовых доз гидрокортизона** с целью предотвращения развития криза острой надпочечниковой недостаточности [87, 88, 90–92].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии авторов: при хирургических операциях с общей анестезией, тяжелых травмах, родах и заболеваниях требующих интенсивной терапии: непосредственно перед анестезией необходимо болюсное введение гидрокортизона** в дозе 2 мг/кг (максимально 100 мг) в/в или в/м (для недоношенных детей и детей младше 28 суток жизни в дозе 4 мг/кг) с последующим продолженным введением гидрокортизона** в/в капельно со скоростью введения из расчета:

- при массе тела менее 10 кг: 25 мг за 24 часа
- при массе тела 10–20 кг: 50 мг за 24 часа
- при массе тела более 20 кг: у допубертатных детей — 100 мг за 24 часа, у детей пубертатного возраста — 150 мг за 24 часа.

После завершения операции рекомендуется парентеральное введение гидрокортизона** в течение 12–24 часов в/в капельно в указанных выше дозах или с переходом на болюсное в/в или в/м введение гидрокортизона из расчета 1–2 мг/кг (максимально 50 мг) каждые 6 часов. На следующий день после оперативного лечения при стабилизации состояния, удовлетворительных показателях артериального давления и электролитов предпочтительно переходить на пероральный прием гидрокортизона** в стрессовых дозах (увеличить стандартную суточную дозу в 2 раза в течение 48 часов (из расчета до 30 мг/м²/сут) с последующим постепенным снижением дозы до обычной терапевтической дозы [90]. При переходе на пероральный прием гидрокортизона** и наличии у пациента минералокортикоидной недостаточности, рекомендовано назначить флудрокортизон** в стандартной дозе, получаемой пациентом до оперативного вмешательства.

5.2 Динамическое наблюдение (мониторинг терапии) при дефиците 21-гидроксилазы

Целью терапии при ВДКН является подбор минимальной эффективной дозы глюкокортикоидов. Динамическое наблюдение пациентов с дефицитом 21-гидроксилазы требует постоянного поддержания равновесия между избытком глюкокортикоидов, приводящим к развитию медикаментозного синдрома Кушинга с подавлением роста, избытком веса, повышением АД, и недостатком глюкокортикоидов, приводящим к развитию гиперандрогении с ускорением роста, опережением костного возраста и проявлением симптомов вирилизации.

• **Рекомендуется** проводить обследование и коррекцию терапии у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы первого года жизни не реже 1 раз в 1–3 мес. с целью оценки компенсации по следующему протоколу:

1. исследование уровня калия и натрия в крови;
2. динамика веса и измерение артериального давления на периферических артериях;
3. исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови [10, 12, 20, 93, 94].
4. определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови (для исключения передозировки минералокортикоидов).

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: дети первого года жизни должны наблюдаться с периодичностью 1 раз в 1–3 мес. Критерием адекватности заместительной терапии у грудных детей в первую очередь является кривая набора веса. Удовлетворительный набор веса, отсутствие срыгиваний свидетельствуют об эффективном лечении. Ежемесячно определяют уровни электролитов крови, по которым подбирается доза флудрокортизона**. Для активности ренина плазмы у детей младше 3 мес жизни не существует четких критериев, поэтому данный показатель использовать для оценки адекватной заместительной терапии минералокортикоидами сложно. Уровень 17ОНП определяют каждые 3 мес для подбора дозы гидрокортизона**. Следует отметить, что недостаточное подавление гиперандрогении на первом году жизни не приводит к существенной прогрессии костного возраста, тогда как передозировка глюкокортикоидов в этот период оказывает негативное влияние на конечный рост пациентов.

• **Рекомендуется** проводить обследование и коррекцию терапии у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы допубертатного возраста старше 1 года жизни с целью оценки компенсации не реже 1 раза в 4–6 месяцев по следующему протоколу:

1. скорость роста, динамика веса, измерение артериального давления на периферических артериях, оценка стадии полового развития по Таннеру;
2. рентгенография кисти — определение костного возраста (1 раз в год);
3. исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови, общего тестостерона в крови, определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови;

4. проба с аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона при подозрении на гонадотропин-зависимое преждевременное половое развитие;

5. ультразвуковое исследование органов мошонки у мальчиков старше 5 лет (1 раз в 2 года);

6. ультразвуковое исследование надпочечников (при длительной декомпенсации) [10, 12, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: детей старше года детский эндокринолог должен осматривать 1 раз в 3–6 мес. Для этой возрастной категории среди критериев адекватности терапии на первый план выходят кривая роста и динамика прогрессии костного возраста. Снижение скорости роста свидетельствует о передозировке глюкокортикоидов. Увеличение скорости роста по сравнению с возрастными нормами и опережение паспортного возраста костным более чем на год за 1 год говорят о недостаточной дозе глюкокортикоидов. Целевым уровнем 17ОНП является верхняя граница нормы или несколько выше. У детей до начала пубертата и девочек-подростков информативным может быть определение уровня тестостерона, который отражает длительность существующей гиперандрогении. Небольшое повышение уровня 17ОНП при нормальных уровнях тестостерона не требует повышения дозы гидрокортизона**.

• **Рекомендуется** проводить обследование и коррекцию терапии у детей с классическими формами дефицита 21-гидроксилазы пубертатного возраста не реже 1 раз в 3–6 мес. с целью оценки компенсации по следующему протоколу:

1. скорость роста, динамика веса, измерение артериального давления на периферических артериях;
2. оценка динамики полового развития;
3. рентгенография кисти — определение костного возраста (1 раз в год);
4. исследование уровня 17-гидроксипрогестерона в крови, общего тестостерона в крови (для девочек), определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови;
5. ультразвуковое исследование органов малого таза у девочек (по показаниям);
6. ультразвуковое исследование органов мошонки у мальчиков (1 раз в 1–2 года)
7. ультразвуковое исследование надпочечников (при длительной декомпенсации) [10, 20].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

Комментарии: особого внимания требуют подростки с ВДКН, поскольку в этот возрастной период определяется будущая фертильность и реализуется ростовой потенциал. Передозировка глюкокортикоидов в это время приводит к конечной низкорослости пациентов. В связи с особенностями метаболизма кортизола в период пубертата очень сложно добиться адекватного подавления гиперандрогении, не вызывая при этом симптомов передозировки. Поэтому наблюдать за подростками с ВДКН необходимо 1 раз в 3–6 мес. В данной возрастной группе возможен переход на препараты глюкокортикоидов пролонгированного действия при условии наличия близких

к закрытию зон роста и достижения конечного роста. Критериями адекватности терапии служат динамика роста и веса, а также скорость прогрессии полового развития. Как гиперандрогения, так и ятрогенный гиперкортицизм приводят к задержке полового развития.

В случае длительной декомпенсации заболевания необходимы дополнительные методы обследования. Чтобы исключить развитие вторичных аденом, проводится УЗИ надпочечников. У мальчиков дополнительно проводится ультразвуковое исследование органов мошонки с целью выявления гиперплазии эктопированной надпочечниковой ткани в яичках. Наличие вторичных аденом в надпочечниках или объемных образований в яичках требует ужесточения контроля гиперандрогении. В таких случаях или повышается доза гидрокортизона**, или пациент переводится с гидрокортизона** на препараты глюкокортикоидов пролонгированного действия.

Периоды длительной передозировки глюкокортикоидов могут вызывать осложнения, к которым относятся ожирение, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. В детском и подростковом возрасте данные осложнения не требуют дополнительного обследования, а при лечении, помимо коррекции глюкокортикоидной терапии, применяются диетотерапия и физические нагрузки.

Во все возрастные периоды, кроме грудного возраста, для коррекции минералокортикоидной терапии используется уровень активности ренина плазмы или уровень прямого ренина, который необходимо поддерживать на верхней границе нормы.

Длительная передозировка минералокортикоидов приводит к стойкой артериальной гипертензии и снижению уровня ренина. В таких случаях снижение дозы флудрокортизона** нужно проводить под контролем активности ренина плазмы или прямого ренина, т.к. нормализация артериального давления может происходить медленно и даже потребовать временного назначения гипотензивной терапии (используются блокаторы кальциевых каналов).

Повышение активности ренина плазмы даже при отсутствии электролитных изменений диктует необходимость увеличения дозы минералокортикоидов.

5.3. Динамическое наблюдение (мониторинг терапии) у детей с редкими формами ВДКН

• **Рекомендуется** проводить обследование и коррекцию терапии у детей с редкими формами ВДКН с целью оценки компенсации с частотой 1 раз в 3–6 месяцев по следующему протоколу:

1. исследование уровня калия и натрия в крови;
2. скорость роста, динамика веса, измерение артериального давления на периферических артериях;
3. определение рениновой активности плазмы крови или исследование уровня ренина в крови;
4. определение широкого спектра стероидов (для каждой формы ВДКН требуется определение своих маркеров — согласно таблице 1);
5. рентгенография кистей с определением костного возраста 1 раз в год при дефиците 11β-гидроксилазы, для других форм ВДКН по показаниям;

6. ультразвуковое исследование органов малого таза при кариотипе 46XX начиная с пубертатного возраста при липоидной гиперплазии надпочечников для своевременного выявления фолликулярных кист;
7. определение уровней гонадотропинов крови (исследование уровня лютеинизирующего гормона в сыворотке крови, уровня фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови) для форм ВДКН, протекающих с дефицитом половых стероидов, с начала пубертатного возраста для определения сроков начала терапии половыми стероидами;
8. наблюдение кардиолога с проведением электрокардиограммы, эхокардиографии и суточного мониторирования артериального давления по показаниям у детей с гипертоническими формами врожденной дисфункции коры надпочечников [6, 24, 31, 35, 46]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 5)

6. ОРГАНИЗАЦИЯ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Госпитализация в стационар или дневной стационар детей с неправильным строением наружных половых органов с целью уточнения причины заболевания и выбора половой принадлежности;
2. Экстренная госпитализация детей в стационар с признаками синдрома потери соли для уточнения диагноза и проведения экстренных мероприятий по купированию криза надпочечниковой недостаточности;
3. Экстренная госпитализация детей в стационар с установленным диагнозом врожденная дисфункция коры надпочечников при возникновении криза острой надпочечниковой недостаточности;
4. Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с подозрением на врожденную дисфункцию коры надпочечников при отсутствии возможности проведения первичного обследования в полном объеме амбулаторно;
5. Плановая госпитализация в специализированный стационар или дневной стационар детей с подозрением на преждевременное половое развитие при отсутствии возможности уточнения диагноза и определения тактики ведения в условиях госпитализации в текущей медицинской организации;
6. Плановая госпитализация в стационар или дневной стационар детей с установленным диагнозом врожденной дисфункции коры надпочечников при отсутствии возможности амбулаторного обследования в полном объеме;
7. Плановая госпитализация детей в стационар для проведения хирургического лечения (пластика наружных гениталий).

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. При госпитализации новорожденного с нарушением формирования пола выписка его возможна после определения тактики в отношении выбора половой принадлежности и лечения;

2. В случае экстренной госпитализации ребенка с кризом надпочечниковой недостаточности выписка из стационара осуществляется после купирования криза надпочечниковой недостаточности и перевода ребенка на прием таблетированных препаратов;
3. В случае госпитализации ребенка с подозрением на врожденную дисфункцию коры надпочечников выписка пациента из стационара или дневного стационара осуществляется после уточнения диагноза и определения тактики лечения;
4. В случае госпитализации ребенка с установленным диагнозом врожденной дисфункции коры надпочечников для динамического обследования и коррекции терапии пациент может быть выписан после завершения предусмотренного клиническими рекомендациями объема обследования и коррекции получаемой терапии.
5. В случае госпитализации пациента с ВДКН для проведения хирургического лечения пациент может быть выписан домой по окончании данного этапа оперативного лечения при условии удовлетворительного самочувствия и отсутствия признаков надпочечниковой недостаточности.

7. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ (В ТОМ ЧИСЛЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИСХОД ЗАБОЛЕВАНИЯ ИЛИ СОСТОЯНИЯ)

Как для любого моногенного заболевания, для всех форм врожденной дисфункции коры надпочечников возможно проведение пренатальной и преимплантационной диагностики в семьях, уже имеющих детей с данной патологией.

• **Рекомендуется** рассматривать пренатальную и преимплантационную диагностику с целью рождения здорового ребенка как необязательную процедуру, которая проводится только по желанию родителей в семьях, имеющих больного ребенка, и только при условии, что родители будут прерывать беременность больным плодом [95].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств — 4)

Комментарии: для проведения пренатальной диагностики необходимо знать генотип обоих родителей. Диагностика проводится на 9–10-й неделях гестации путем получения ДНК из ворсин хориона и определения наличия мутаций гена, ответственного за развитие данной формы ВДКН.

Для ВДКН возможно проведение предимплантационной диагностики. Предимплантационное генетическое тестирование может проводиться только при применении вспомогательных репродуктивных технологий, а именно экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с интраплазматической инъекцией сперматозоидов.

• **Не рекомендуется** проводить пренатальную терапию врожденной дисфункции коры надпочечников, она должна рассматриваться как экспериментальная, проводимая в рамках клинических исследований в специализированных центрах, имеющих соответствующий протокол исследования и разрешение комитета по этике [96, 97].

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств — 2)

Комментарии: пренатальная терапия проводится с целью избежать или снизить степень вирилизации наружных половых органов у плода женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы или 11 β -гидроксилазы. Для терапии применяется дексаметазон**, который не инактивируется плацентарной 11 β -гидроксистероиддегидрогеназой и проникает к плоду. Поскольку терапия должна начинаться с момента установления беременности, когда уровень кортизола у плода очень низкий, то в определенные периоды уровень глюкокортикоидов будет значительно превышать физиологический. Пренатальная терапия не позволяет избежать в дальнейшем пожизненной терапии и не является профилактикой сольтеряющих состояний в послеродовом периоде. Терапия показана только плодам женского пола с дефицитом 21-гидроксилазы. Дефицит 21-гидроксилазы является аутосомно-рецессивным заболеванием, и в семье, имеющей больного ребенка, вероятность беременности больной девочкой составляет 12,5%. Поскольку пренатальная диагностика возможна только на 10-й неделе беременности, то в 87,5% случаев плод будет напрасно получать высокие дозы глюкокортикоидов с 4–6-й до 10-й недели гестации. Известны отрицательные последствия воздействия дексаметазона** на мать во время беременности: патологический набор веса, нарушения углеводного обмена и риск развития артериальной гипертензии. Не до конца изучены возможные эффекты воздействия высоких доз дексаметазона** на плод на ранних сроках гестации. Вследствие всего вышеизложенного пренатальная терапия не может быть рекомендована для внедрения в клиническую практику. Требуется дальнейшие исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках темы госзадания «Персонализированная комплексная терапия задержки роста и полового развития у детей с врожденными орфанными эндокринопатиями», номер 126022417900-6

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

ПРИЛОЖЕНИЕ А3.

Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.

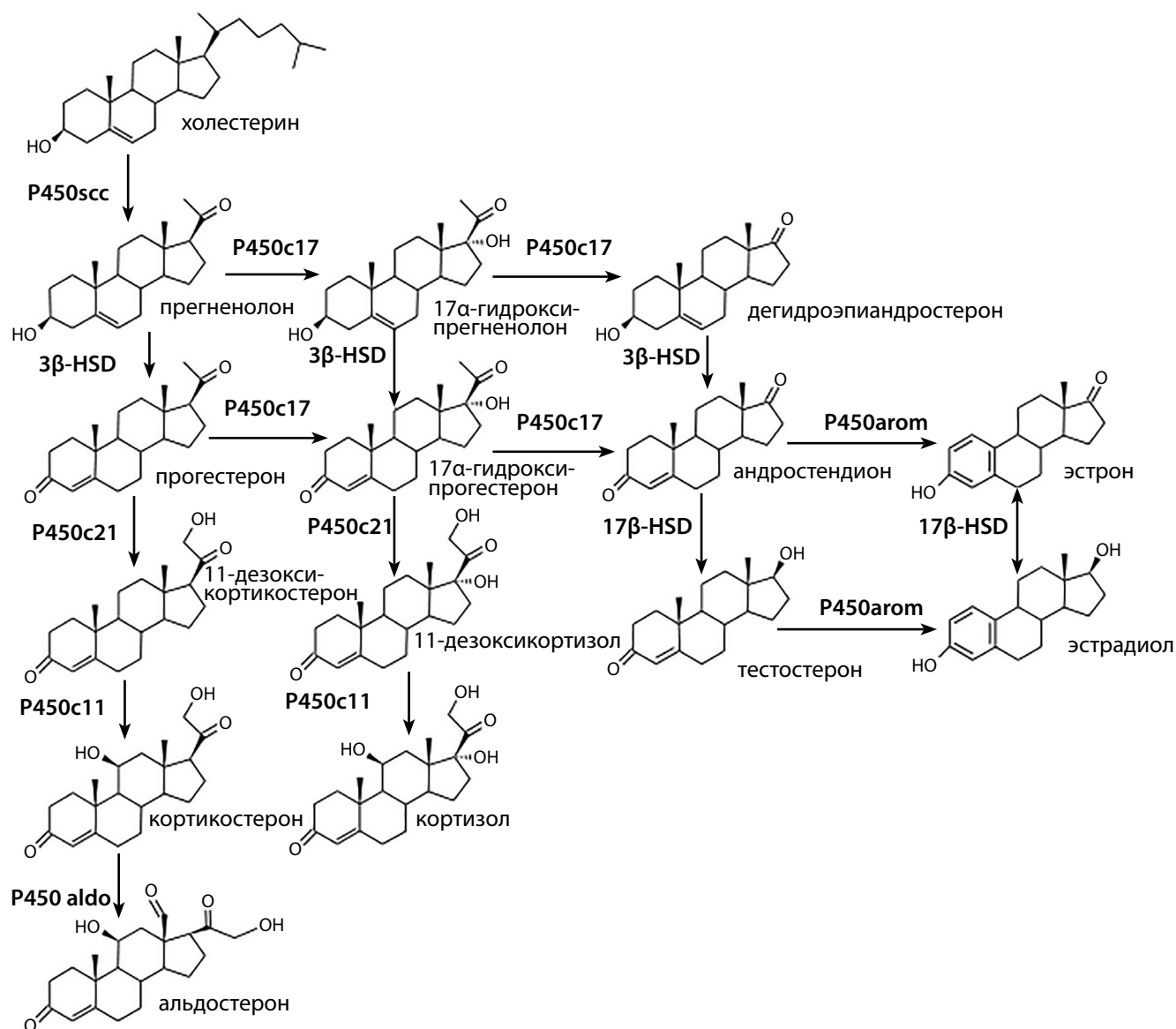


Рисунок 1. Схема стероидогенеза с указанием ферментов, участвующих в синтезе кортизола, дефекты которых приводят к врожденной дисфункции коры надпочечников.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б.

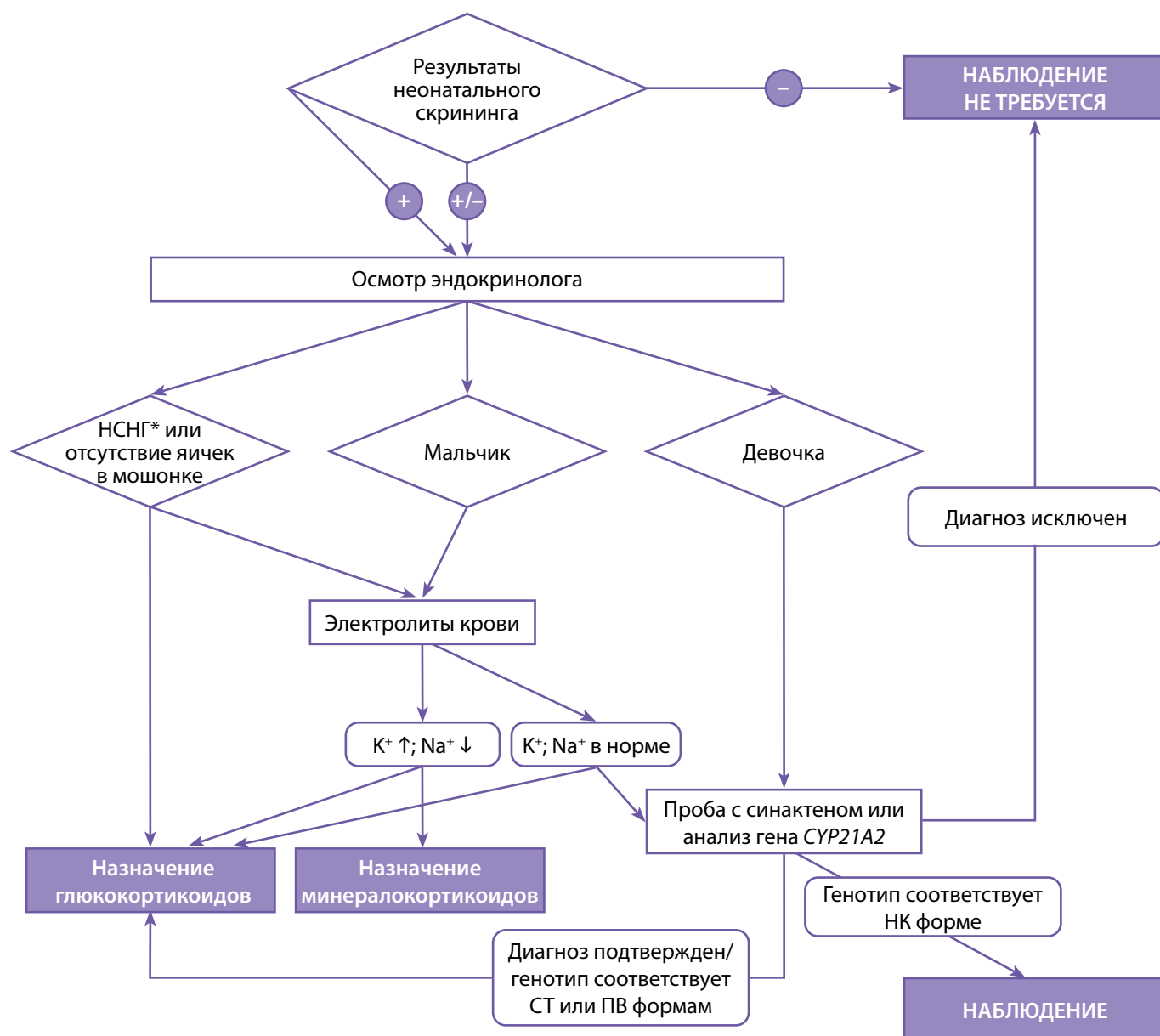


Рисунок 2. Алгоритм действий врача для диагностики и лечения врожденной дисфункции коры надпочечников у детей.

Примечание: * НСНГ — неправильное строение наружных гениталий; СТ — сольтеряющая форма; ПВ — неклассическая форма.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г1.

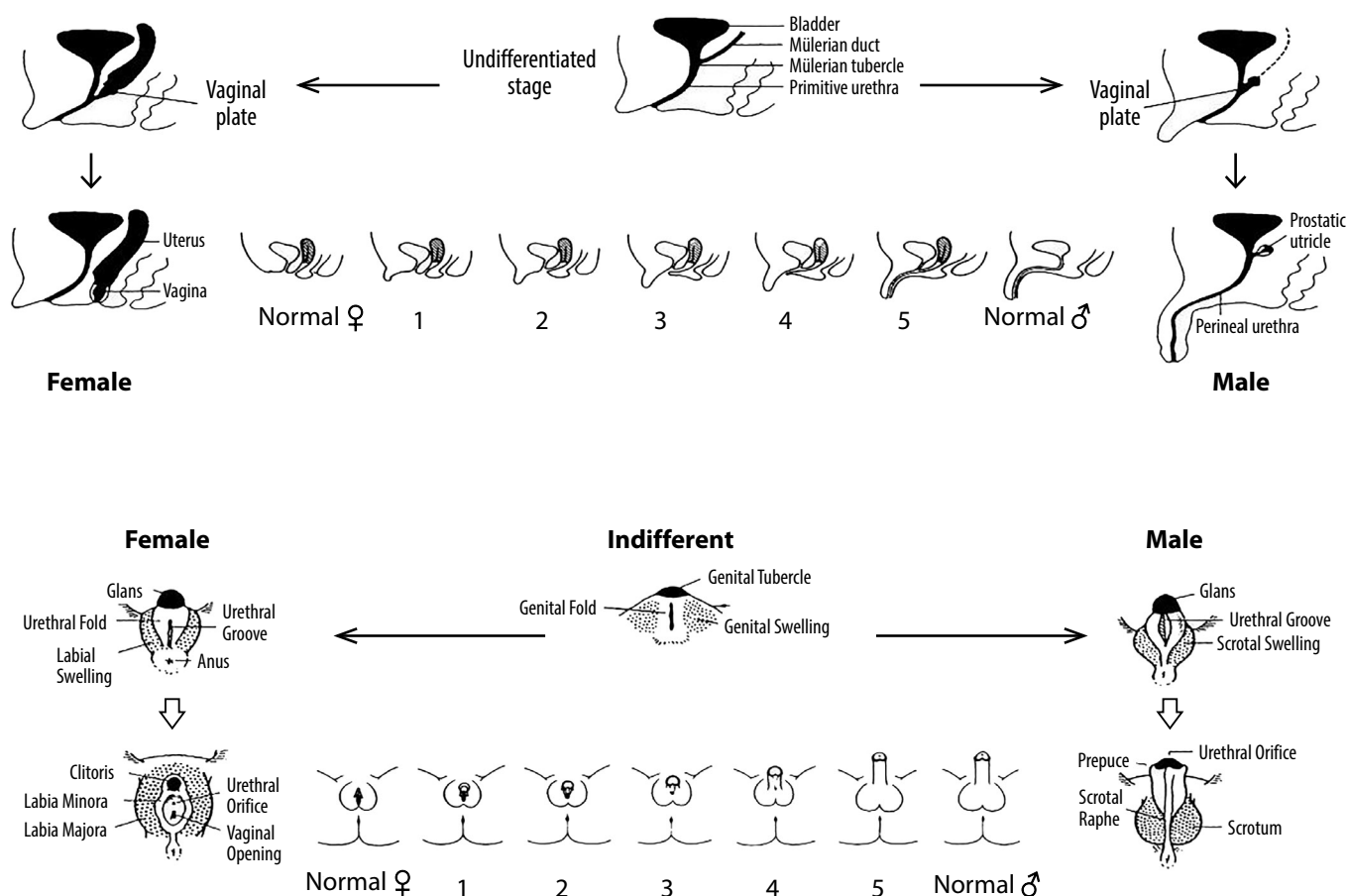


Рисунок 3. Шкала Прадера для оценки степени вирилизации наружных половых органов при врожденной дисфункции коры надпочечников.

Источник: Prader A Der genitalbefund beim pseudohermaphroditismus femininus der kongenitalen adrenogenitalen syndroms. // Helv Paediatr Acta, 1954, N9, p.231-248

2 степень вирилизации — гипертрофия клитора и частичное сращение больших половых губ.

3 степень вирилизации — клитор гипертрофирован и сформирована его головка, сращение половых губ формирует уrogenитальный синус — единое мочепооловое отверстие у основания клитора.

4–5 степень вирилизации — гипертрофированный клитор напоминает нормальный половой член, однако имеется его искривление (фиксация к промежности), уrogenитальный синус открывается на стволе или головке полового члена (пинеальная уретра).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hannah-Shmouni F, Morissette R, Sinaii N, Elman M, Prezant TR, Chen V, Pulver A, Merke DP. Revisiting the prevalence of nonclassic congenital adrenal hyperplasia in US Ashkenazi Jews and Caucasians. *Genetics in Medicine*. 2017;19(11):1276–1279.
- Melcescu E, Phillips J, Moll G, Subauste JS. 11Beta-hydroxylase deficiency and other syndromes of mineralocorticoid excess as a rare cause of endocrine hypertension. *Hormone and Metabolic Research*. 2012;44(12):867–878.
- Concolino P, Costella A. Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) due to 21-Hydroxylase Deficiency: A Comprehensive Focus on 233 Pathogenic Variants of CYP21A2 Gene. *Molecular Diagnosis & Therapy*. 2018;22(3):261–280.
- El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017;390(10108): 2194–2210.
- Falhammar H, Nordenström A. Nonclassic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrine*. 2015;50(1):32–50.
- Flück CE, Miller WL. P450 oxidoreductase deficiency: a new form of congenital adrenal hyperplasia. *Current Opinion in Pediatrics*. 2006;18(4):435–441.
- Miller WL. The syndrome of 17,20 lyase deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(1):59–67.
- Yanase T, Imai T, Simpson ER, Waterman MR. Molecular basis of 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1992;43(8):973–979.
- Trapp CM, Oberfield SE. Recommendations for treatment of nonclassic congenital adrenal hyperplasia (NCAH): an update. *Steroids*. 2012;77(4):342–346.
- White PC. Update on diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*. 2018;25(3):178–184.
- Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 1988;81(6):866–874.
- Карева М. А. Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей: эпидемиология, генетическая основа, персонализированный подход к диагностике и лечению, мониторинг соматического и репродуктивного здоровья: Дис. ... д-ра мед. наук. - Москва; 2019. [Kareva M. A. Vrozhdenennaya disfunkciya kory nadpocheknikov u detej: ehpidemiologiya, geneticheskaya osnova, personalizirovannyj podkhod k diagnostike i lecheniyu, monitoring somaticheskogo i reproduktivnogo zdorov'ya. [dissertation] Moscow; 2019.(in Russ.)].
- Ионова Т.А., Тюльпаков А. Н., Калининкова С. Г. Распространенность неклассической формы врожденной дисфункции коры надпочечников (на примере популяции Московской области). // *Проблемы эндокринологии*. - 2013. - Т. 59. - № 4 - С. 18–22. [Ionova T.A., Tiul'pakov A.N., Kalinenkova S.G. The prevalence of the non-classical form of congenital adrenal hyperplasia as exemplified (by the population of the Moscow region). *Problems of Endocrinology*. 2013;59(4):18–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359418-22>
- Тебиева И.С., Калинин Н.Ю., Гетоева З.К., Тюльпаков А.Н. Генетические аспекты врожденной дисфункции коры надпочечников в Республике Северная Осетия - Алания. // *Медицинская генетика*. - 2019. - Т. 18. - № 6 - С. 11–20. [Tebieva I.S., Calinchenko N.Y., Getoeva Z.K., Tiul'pakov A.N. Genetical aspects of congenital adrenal hyperplasia in the Republic of North Ossetia - Alania. *Medical Genetics*. 2019;18(6):11–20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2019.06.11-20>
- Armengaud J-B, Charkaluk M-L, Trivin C, Tardy V, Breart G, Brauner R, Chaumelau M. Precocious Pubarche: Distinguishing Late-Onset Congenital Adrenal Hyperplasia from Premature Adrenarche. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(8):2835–2840.
- Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349(8):776–788.
- Walia R, Singla M, Vaiphei K, Kumar S, Bhansali A. Disorders of sex development: a study of 194 cases. *Endocrine Connections*. 2018;7(2):364–371.
- Mieszczyk J, Houk C.P., Lee P.A. Assignment of the sex of rearing in the neonate with a disorder of sex development. *Current Opinion Pediatrics*. 2009;21(4):541–547.
- Raza J, Zaidi SZ, Warne GL. Management of disorders of sex development - With a focus on development of the child and adolescent through the pubertal years. *Best Practice&Research: Clinical Endocrinology&Metabolism*. 2019;33(3):101–1297.
- Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4133–4160.
- Kurtoğlu S, Hatipoğlu N. Non-Classical Congenital Adrenal Hyperplasia in Childhood. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2017;9(1):1–7.
- Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield Sh, Witchel SF, Azziz R. Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: an update with a special focus on adolescent and adult women. *Human Reproduction Update*. 2017;23(5):580–599.
- Whitehead FJ, Couper RT, Moore L, Bourne AJ, Byard RW. Dehydration deaths in infants and young children. *The American Journal of Forensic Medicine and Pathology*. 1996;17(1):73–78.
- Turcu AF, Auchus RJ. Adrenal steroidogenesis and congenital adrenal hyperplasia. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2015;44(2):275–296.
- Gau M, Konishi K, Takasawa T, Nakagawa R, Tsuji-Hosokawa A. The progression of salt-wasting and the body weight change during the first 2 weeks of life in classical 21-hydroxylase deficiency patients. *Clinical Endocrinology*. 2021;94(2):229–236.
- Thilén A, Nordenström, Hagenfeldt L, von Döbeln U, Guthenberg C, Larsson A. Benefits of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency) in Sweden. *Pediatrics*. 1998;101(4):E11.
- Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, Riley WJ. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Archives of Pediatrics&Adolescent Medicine*. 1999;153(12):1272–1278.
- Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, Van Baarle M, Otten BJ, Verkerk PH. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics*. 2001;108(6):1320–1324.
- Hird BE, Tetlow L, Toby S. No evidence of an increase in early infant mortality from congenital adrenal hyperplasia in the absence of screening. *Archives of Disease in Childhood*. 2014; 99(2):158–164.
- Van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, Van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, Verkerk PH. Cutoff levels of 17-alpha-hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on birth weight. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2005;90(7):3904–3907.
- Дедов И.И., Петеркова В.А. *Детская эндокринология*. - М.: УП-Принт; 2006. [Dedov II, Peterkova VA. *Detskaya endokrinologiya*. Moscow: UP-Print; 2006. (in Russ.)]
- Rauh M, Gröschl M, Rascher W, Dörr HG. Automated, fast and sensitive quantification of 17 alpha-hydroxy-progesterone, androstenedione and testosterone by tandem mass spectrometry with on-line extraction. *Steroids*. 2006;71(6):450–458.
- Lacey JM, Minutti CZ, Magera MJ, Tauscher AL, Casetta B, McCann M, Lypm L, Hahn SH, Rinaldo P, Matern D. Improved specificity of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by second-tier steroid profiling using tandem mass spectrometry. *Clinical Chemistry*. 2004;50(3):621–625.
- Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004–2007). *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2007;30(4):585–592.
- Minutti CZ, Lacey JM, Magera MJ, Hahn SH, McCann M, Schulze A, Cheillan D, Dorche C, Chace DH, Lypm JF, Zimmerman D, Rinaldo P, Matern D. Steroid profiling by tandem mass spectrometry improves the positive predictive value of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(8):3687–3693.
- Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(7):2581–2589.

37. Janzen N, Riepe FG, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Korsch E, Krull F, Muller HL, Heger S, Brack Ch, Sander J. Neonatal screening: identification of children with 11 β -hydroxylase deficiency by second-tier testing. *Hormone Research in Paediatrics*. 2012;77(3):195–199.
38. Сви́нарев М.Ю., Андреева Л.П., Аракович В.В., и др. Неонатальный скрининг на ВДКН в Саратовской области // Сборник тезисов Всерос. конф. педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии — здоровью детей». — М.; 2011. — С. 19–20. [Svinarev MYu, Andreeva LP, Arakovich VV, et al. Neonatal'nyi skрининг na VDKN v Saratovskoi oblasti // *Sbornik tezisov Vseros. konf. peditrov endokrinologov «Dostizheniya endokrinologii — zdorov'yu detei»*. Moscow; 2011:19–20(In Russ.)]
39. Карева М.А., Петеркова В.А. Актуальные вопросы неонатального скрининга на врожденную дисфункцию коры надпочечников // *Сборник тезисов Всерос. конф. педиатров-эндокринологов «Достижения эндокринологии — здоровью детей»*. — М.; 2011. — С. 4–6 [Kareva MA, Peterkova VA. Aktual'nye voprosy neonatal'nogo skрининга na vrozhdennuyu disfunkciyu kory nadpochechnikov // *Sbornik tezisov Vseros. konf. peditrov ehndokrinologov «Dostizheniya ehndokrinologii — zdorov'yu detei»*. Moscow; 2011:4–6 (In Russ.)]
40. Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, Gonzalez J, Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 1998;101(4):583–590.
41. Храмова Е.Б. Эпидемиология, скрининг, диагностика врожденной дисфункции коры надпочечников в Западно-Сибирском регионе: Дис. ... д-ра мед. наук. — Тюмень; 2007. [Khramova EB. *Epidemiologiya, skрининг, diagnostika vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov v Zapadno-Sibirskom regione* [dissertation]. Tyumen'; 2013. (In Russ.)]
42. Frisch H, Battelino T., Schober E, Baumgartner-Parzer S, Nowotny P, Vierhapper H. Salt- wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Pediatric Endocrinology&Metabolism*. 2001;14(9):1649–1655.
43. Дедов И.И., Калинин Н.Ю., Семичева Т.В., Кузнецова Э.С., Баканова Т.Д., Сverdlova П.С., Прасолов В.С., Петеркова В.А., Рубцов П.М., Тюльпаков А.Н. Молекулярный анализ гена CYP21 у пациентов с врожденной дисфункцией коры надпочечников, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы. // *Проблемы эндокринологии*. - 2004. - Т. 50. - №2. - С.3–7. [Dedov II, Kalinchenko NY, Semicheva TV, Kuznetsova ES, Bakanova TA, Rubtsov PM, Tyulpakov AN. Molekulyarnyy analiz gena CYP21 u patsientov s vrozhdennoy disfunktsiei kory nadpochechnikov, obuslovennoy defi tsitom 21-gidroksilazy. *Problemy endokrinologii* 2004;50(2):3–7. (In Russ.)]
44. Hannah-Shmouni F, Chen W, Merke DP. Genetics of Congenital Adrenal Hyperplasia. *Best Practice and Research in Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;23(2):181–192.
45. Bidet M, Bellane-Chantelot C, Galand-Portier B, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y et al. Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(5):1570–1578.
46. Bulsari K, Falhammar H. Clinical perspectives in congenital adrenal hyperplasia due to 11 β -hydroxylase deficiency. *Endocrine*. 2017;55(1):19–36.
47. Ray JA, Kushnir MM, Yost RA, Rockwood AL, Meikle AW. Performance enhancement in the measurement of 5 endogenous steroids by LC-MS/MS combined with differential ion mobility spectrometry. *Clinica Chimica Acta*. 2015;438:330–336.
48. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglund N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(1):137–142.
49. Bonfig W, Roehl F, Riedl S, Brämwig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto S, Hübner A, Bettendorf M et al. Sodium Chloride Supplementation Is Not Routinely Performed in the Majority of German and Austrian Infants with Classic Salt-Wasting Congenital Adrenal Hyperplasia and Has No Effect on Linear Growth and Hydrocortisone or Fludrocortisone Dose. *Hormone Research in Paediatrics*. 2018;89(1):7–12.
50. Balsamo A, Baronio F, Ortolano R, Menabo S, Baldazzi L, Natale VD, Vissani S, Cassio A. Congenital Adrenal Hyperplasias Presenting in the Newborn and Young Infant. *Frontiers in Pediatrics*. 2020;8:593315.
51. Калинин Н. Ю. Клиническая, гормональная и молекулярная характеристика различных форм врожденной дисфункции коры надпочечников: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2005. [Kalinchenko N. YU. *Klinicheskaya, gormonal'naya i molekulyarnaya kharakteristika razlichnykh form vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov*. [dissertation] Moscow; 2005. (In Russ.)]
52. Жуковский М.А., Бурая Т.И., Кузнецова Э.С. Врожденные дисфункции коры надпочечников у детей. — М.: Медицина; 1977. [Zhukovskij MA, Buraya TI, Kuznecova ES. *Vrozhdennye disfunktsii kory nadpochechnikov u detei*. Moscow: Medicina; 1977.(In Russ.)]
53. Pinto E.M., Zambetti G.P., Rodriguez-Galindo C. Pediatric adrenocortical tumours. *Best Practice&Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2020;34(3):101448.
54. Sangüesa C, Veiga D, Llavador M, Serrano A. Testicular tumours in children: an approach to diagnosis and management with pathologic correlation. *Insights into Imaging*. 2020;11(1):74.
55. Shah RU, Lawrence C, Fickenscher KA, Shao L, Lowe LH. Imaging of Pediatric Pelvic Neoplasms. *Radiologic Clinics of North America*. 2011;49(4):729–748.
56. Копылова И. В. Состояние эстрогенчувствительных тканей у девочек с классическими формами врожденной дисфункции коры надпочечников: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2015. [Kopylova I. V. *Sostoyanie ehstrogenchuvstvitel'nykh tkanej u devochek s klassicheskimi formami vrozhdennoi disfunktsii kory nadpochechnikov*. [dissertation] Moscow; 2015. (In Russ.)]
57. Abdelhamed MH, Al-Ghamdi WM, Al-Agha AE. Polycystic Ovary Syndrome Among Female Adolescents With Congenital Adrenal Hyperplasia. *Cureus*. 2021;13(12):e20698. doi: 10.7759/cureus.20698
58. Окулов А.Б., Негмаджанов Б.Б. Хирургические болезни репродуктивной системы и секстрасформационные операции: Руководство для врачей. — М.: Медицина; 2000. [Okulov A.B., Negmadzhanov B.B. *Khirurgicheskie bolezni reproduktivnoy sistemy i sekstrasformacionnye operacii: Rukovodstvo dlya vrachej*. - Moscow: Medicine; 2000. (in Russ.)]
59. Yankovic F, Cherian A, Steven L, Mathur A, Cuckow P. Current practice in feminizing surgery for congenital adrenal hyperplasia: a specialist survey. *Journal of Pediatric Urology*. 2013;9(6):1103–1107.
60. Houben CH, Tsui SY, Mou JW, Chan KW, Tam YH, Lee KH. Reconstructive surgery for females with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a review from the Prince of Wales Hospital. *Hong Kong Medical Journal*. 2014;20(6):481–485.
61. Sturm RM, Durbin-Johnson B, Kurzrock EA. Congenital adrenal hyperplasia: current surgical management at academic medical centers in the United States. *The Journal of Urology*. 2015;193(5):1796–1801.
62. Bonfig W, Dalla Pozza SB, Schmidt H, Pagel Ph, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence-based recommendation. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(10):3882–3888.
63. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenvweg N, De Muinck Keizer-Schrama SMPF, Oostdijk W, Jansen M et al. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Archives of Disease in Childhood*. 2002;87(2):139–144.
64. Finkelstein GP, Kim MS, Sinai N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical Characteristics of a Cohort of 244 Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012;97(12):4429–4438.
65. Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP. Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(5):1635–1639.
66. Melin J, Parra-Guillen ZP, Michelet R, Truong T, Huisinga W, Hartung N, Hindmarsh H, Kloft Ch. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Evaluation of Hydrocortisone Therapy in Pediatric Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. [Internet]. 2020;105(3):dgaa071. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/105/4/e1729/5735214>.
67. Hindmarsh PC, Charmandari E. Variation in absorption and half-life of hydrocortisone influence plasma cortisol concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(4):557–561.
68. Claahsen - van der Grinten H. L. et al. Congenital Adrenal Hyperplasia—Current Insights in Pathophysiology, Diagnostics, and Management. *Endocr Rev*. 2021;43(1):91–159.

69. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS et al. Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(11):5110–5121.
70. Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(6):2701–2708.
71. Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CG. Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *European Journal of Pediatrics*. 1990;150(1):22–25.
72. Фомина М.А., Бижанова Д.А., Арзамасцева Л.В., Протасов А.А., Карманов М.Е., Дядик Т.Г. Оценка результатов феминизирующей пластики у девочек-подростков с врожденной дисфункцией коры надпочечников в отдаленном послеоперационном периоде. // Детская больница. - 2010. - Т. 2. - С. 35–39. [Fomina MA, Bizhanova DA, Arzamasceva LV, Protasov AA, Karmanov ME, Dyadik TG. Evaluation the results of feminizing plasty in female adolescents with congenital adrenal cortex dysfunction in the remote postoperative period. *Problemy endocrinologii*. 2010;2:35–39. (In Russ.)]
73. Файзулин А.К., Батыгин М.П., Глыбина Т.М., Шкитыр 3.В. Современные методы хирургической коррекции пороков наружных гениталий у девочек с врожденной дисфункцией коры надпочечников. // Андрология и генитальная хирургия. - 2011. - Т. 3. - С. 69–73. [Fajzulin AK, Batygin MP, Glybina TM, Shkityr' ZV. Sovremennye metody khirurgicheskoy korrektsii porokov naruzhnykh genitalij u devochek s vrozhdennoj disfunkciej kory nadpochechnikov. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya*. 2011;3:69–73.
74. Dacou-Voutetakis C, Karidis N. Congenital adrenal hyperplasia complicated by central precocious puberty: treatment with LHRH-agonist analogue. *Annal of the New York Academi of Sciences*. 1993;687:250–254.
75. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB. et al. Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(9):4161–4172.
76. Quintos JBQ, Vogiatzi MG, Harbison MD, New MI. Growth Hormone Therapy Alone or in Combination with Gonadotropin-Releasing Hormone Analog Therapy to Improve the Height Deficit in Children with Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(4):1511–1517.
77. Merke DP, Keil MF, Jones JV, Fields J, Hill S, Cutler GB. Flutamide, testolactone, and reduced hydrocortisone dose maintain normal growth velocity and bone maturation despite elevated androgen levels in children with congenital adrenal hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2000;85(3):1114–1120.
78. Клинические рекомендации «Преждевременное половое развитие». [Klinicheskie rekomendacii «Prezhdevremennoe polovoe razvitie» (in Russ.)]. Доступен по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/648_2
79. Mercado Santis E, Campos A, Fernandez P, Oriola J, Yeste D, Perez V, Clemente M. Congenital adrenal hyperplasia due to 11-beta-hydroxylase deficiency: clinical, biochemical and molecular characteristics and long-term outcomes. *Anales de Pediatria*. 2025;102(2): 503747
80. Kennedy EC, Stack M, Carolan E, Durkan M, Joyce CM, Hawkes CP. Mineralocorticoid receptor antagonist monotherapy in pediatric non-classical 11 β -hydroxylase deficiency. *Journal of Pediatric Endocrinology&Metabolism*. 2024;37(12):1100–1103.
81. Lundberg T, Lindström A, Roen K, Hegarty P. From Knowing Nothing to Knowing What, How and Now: Parents' Experiences of Caring for their Children With Congenital Adrenal Hyperplasia. *Journal of Pediatric Psychology*. 2017;42(5):520–529.
82. Nordenström A, Thyen U. Improving the communication of healthcare professionals with affected children and adolescents. *Endocrine Development*. 2014;27:113–127.
83. Sanches SA, Wiegers TA, Otten BJ, Claahsen-van der Griten HL. Physical, social and societal functioning of children with congenital adrenal hyperplasia (CAH) and their parents, in a Dutch population. *International Journal of Pediatric Endocrinology*. 2012;1:2
84. El-Maouche D, Hargreaves CJ, Sinaii N, Mallappa A, Veeraraghavan P, Merke DP. Longitudinal Assessment of Illnesses, Stress Dosing, and Illness Sequelae in Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(6):2336–2345.
85. Speiser PW. Emerging medical therapies for congenital adrenal hyperplasia. *F1000Research*. 2019;8:363.
86. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(8):3679–3684.
87. Nisticò D, Bossini B, Benvenuto S, Pellegrin MC, Tornese G. Pediatric Adrenal Insufficiency: Challenges and Solutions. *Therapeutic and Clinical Risk Management*. 2022;18:47–60.
88. Nowotny H, Ahmed SF, Bensig S, Beun JG, Brösamle M, Chifu I et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine*. 2021;71(3):586–594.
89. Rushworth RL, Torpy DJ, Falhammar H. Adrenal Crisis. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(9):852–861.
90. Mushtaq T, Ali SR, Boulos N, Boyle R, Cheetham T, Davies JH, Elder CJ et al. Emergency and perioperative management of adrenal insufficiency in children and young people: British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes consensus guidance. *Archives of disease in childhood*. 2023;108(11):871–878.
91. Shulman DI, Palmert MR, Kemp SF. Adrenal insufficiency: still a cause of morbidity and death in childhood. *Pediatrics*. 2007;119(2):484–494.
92. Woodcock T, Barker P, Daniel S, Fletcher S, Wass JAH, Tomlinson JW, Misra U, Dattani M. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia*. 2020;75(5):654–663.
93. Bonfig W, Roehl F-W, Riedl S, Dörr HG, Bettendorf M, Brämswig J, Schönauf E. Blood Pressure in a Large Cohort of Children and Adolescents With Classic Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency. *American Journal of Hypertension*. 2016;29(2):266–272.
94. Bonfig W, Schwarz HP. Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2014;81(6):871–875.
95. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS et al. Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(12):5651–5657.
96. Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(2):610–614.
97. Mercè Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Elnour NOA, Elamin KB et al. Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. *Clinical Endocrinology (Oxf)*. 2010;73(4):436–444.

Рукопись получена: 20.03.2026. Одобрена к публикации: 26.03.2026. Опубликовано online: 30.06.2026.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Копылова Ирина Владимировна**, к.м.н. [Irina V. Kopylova, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9695-0806>; SPIN-код: 7498-0581; e-mail: iv_kopylova@mail.ru

Чугунов Игорь Сергеевич, к.м.н. [Igor S. Chugunov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-1267>; SPIN-код: 1514-5005; e-mail: chugunovigor@gmail.com

Колодкина Анна Александровна, к.м.н. [Anna A. Kolodkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7736-5372>; SPIN-код: 6705-6630; e-mail: anna_kolodkina@mail.ru

Калинченко Наталья Юрьевна, к.м.н. [Natalia Yu. Kalinchenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2000-7694>; eLibrary SPIN: 6727-9653; e-mail: kalinnat@rambler.ru

Воронцова Мария Владимировна, к.м.н. [Maria V. Vorontsova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9124-294X>; SPIN-код: 4168-6851; e-mail: maria.vorontsova.endo@gmail.com

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н., профессор [Olga B. Bezlepkina, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; SPIN-код: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, PhD, professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; SPIN-код: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

Мокрышева Наталья Георгиевна, д.м.н., профессор, академик РАН [Natalia G. Mokrysheva, MD, PhD, Professor, academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9717-9742>; SPIN-код: 1642-5694; e-mail: mokrisheva.natalia@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Чугунов И.С., Копылова И.В., Колодкина А.А., Калинченко Н.Ю., Воронцова М.В., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А., Мокрышева Н.Г. Клинические рекомендации «Врожденная дисфункция коры надпочечников у детей» с комментариями // *Проблемы эндокринологии*. — 2026. — Т. 72. — №3. — С. 86-106. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13767>

TO CITE THIS ARTICLE:

Chugunov IS, Kopylova IV, Kolodkina AA, Kalinchenko NY, Vorontsova MV, Bezlepkina OB, Peterkova VA, Mokrysheva NG. Clinical practice guidelines "Congenital adrenal hyperplasia in children" with comments. *Problems of endocrinology*. 2026;72(3):86-106. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13767>